

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT  
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et  
instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

TOUATI, Catherine  
Cabinet Plasseraud  
84, rue d'Amsterdam  
F-75440 Paris Cedex 09  
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 19 avril 2001 (19.04.01)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire BCT990064/EBR	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale no PCT/FR99/02681	Date du dépôt international (jour/mois/année) 03 novembre 1999 (03.11.99)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

le déposant  l'inventeur  le mandataire  le représentant commun

Nom et adresse LABORATOIRES PROGRAPHARM Z.I. Saint Arnoult F-28179 Châteauneuf-en-Thyméralis FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de télécopieur	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

la personne  le nom  l'adresse  la nationalité  le domicile

Nom et adresse ETHYPHARM 192 Bureaux de la Colline Bâtiment D F-92213 Saint Cloud Cedex FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de télécopieur	

3. Observations complémentaires, le cas échéant:

4. Une copie de cette notification a été envoyée:

<input checked="" type="checkbox"/> à l'office récepteur	<input type="checkbox"/> aux offices désignés concernés
<input type="checkbox"/> à l'administration chargée de la recherche internationale	<input checked="" type="checkbox"/> aux offices élus concernés
<input type="checkbox"/> à l'administration chargée de l'examen préliminaire international	<input type="checkbox"/> autre destinataire:

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: Margret Fourne-Godbersen no de téléphone (41-22) 338.83.38
---	--

*THIS PAGE BLANK (USPTO)*

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION  
(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents  
 United States Patent and Trademark  
 Office  
 Box PCT  
 Washington, D.C.20231  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 07 juin 2000 (07.06.00)	Référence du dossier du déposant ou du mandataire BCT990064/EBR
Date du dépôt international (jour/mois/année) 03 novembre 1999 (03.11.99)	Date de priorité (jour/mois/année) 06 novembre 1998 (06.11.98)

Déposant

CHAUVEAU, Charles etc

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

13 mai 2000 (13.05.00)

dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

---

2. L'élection  a été faite n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse  no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé  Henrik Nyberg  no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--	---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> : <b>A61K 9/00, 9/20</b>		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/27357</b>
			(43) Date de publication internationale: <b>18 mai 2000 (18.05.00)</b>
(21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/FR99/02681</b>		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Date de dépôt international: <b>3 novembre 1999 (03.11.99)</b>			
(30) Données relatives à la priorité: 98/14034 6 novembre 1998 (06.11.98) FR			
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORATOIRES PROGRAPHARM [FR/FR]; Z.I. Saint Arnoult, F-28179 Châteauneuf-en-Thymerais (FR).			
(72) Inventeurs; et			
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): CHAUVEAU, Charles [FR/FR]; 2, rue des Bruyères, F-06560 Valbonne (FR). ZUCCARELLI, Jean-Marc [FR/FR]; Résidence Clos Lamartine, 126, chemin de la Parouquine, F-06600 Antibes (FR). NOURI, Nourredine [FR/FR]; 10, boulevard de la République, F-06400 Cannes (FR). BARBERO, Maryvonne [FR/FR]; Les Comores Plaisance-Anjouan, 521, chemin du Puy, F-06600 Antibes (FR).			
(74) Mandataires: TOUATI, Catherine etc.; Cabinet Plasseraud, 84, rue d'Amsterdam, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).			
<p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>			

(54) Title: IMPROVED FAST DISINTEGRATING TABLET

(54) Titre: COMPRIME A DELITEMENT RAPIDE PERFECTIONNE

## (57) Abstract

The invention concerns an improved multiparticulate tablet disintegrating in the mouth in contact with saliva in less than 40 seconds. The invention is characterised in that it is based on particles of coated active principle, said particles having intrinsic compression properties and a mixture of carriers, the proportion of carrier mixture relative to coated active principle particles being 0.4 to 6 parts by weight, the carrier mixture comprising: a disintegrating agent; a diluting soluble agent with binding properties; a lubricant; a permeabilizing agent; and advantageously lubricants, sweeteners, flavouring and colouring agents, the proportion of disintegrating agent and soluble agent relative to the tablet mass being 1 to 15 wt.% for the former and 30 to 90 wt.% for the latter.

## (57) Abrégé

La présente invention a pour objet un comprimé multiparticulaire perfectionné se désagrégant dans la bouche au contact de la salive en moins de 40 secondes, caractérisé par le fait qu'il est à base de particules de principe actif enrobé, lesdites particules présentant des caractéristiques intrinsèques de compression et d'un mélange d'excipients, la proportion de mélange d'excipients par rapport aux particules de principe actif enrobé étant de 0,4 à 6 parties en poids le mélange d'excipients comprenant un agent de désagrégation, un agent soluble diluant à propriétés liantes, un lubrifiant, un agent perméabilisant, et, avantageusement des lubrifiants, des édulcorants, des arômes et des colorants, la proportion d'agent de désintégration et d'agent soluble par rapport à la masse du comprimé étant de 1 à 15 % en poids pour le premier et de 30 à 90 % en poids pour le second.

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yugoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

COMPRIME A DELITEMENT RAPIDE PERFECTIONNE

L'invention a pour objet un comprimé à délitement rapide du genre de ceux qui se désagrègent 5 dans la bouche en moins de 40 secondes, lequel comprimé comprend des particules de principe actif enrobé, lesdites particules présentant des caractéristiques de compression intrinsèques, et un mélange d'excipients.

10 Comme principe actif pouvant servir à la réalisation des comprimés selon l'invention, on peut citer par exemple l'ibuprofène, le paracétamol et l'aspirine.

On connaît déjà des comprimés à base 15 d'ibuprofène.

Ainsi, le brevet US 5,215,755 décrit des comprimés à mâcher dans lesquels l'ibuprofène est présent sous la forme de granules comportant un enrobage à base d'hydroxyéthylcellulose ou d'un mélange hydroxyéthylcellulose/hydroxypropylméthylcellulose. Cet 20 enrobage a été choisi pour remédier aux déficiences constatées en rapport avec les enrobages antérieurs à base d'éthylcellulose seule.

L'invention a pour but de fournir des comprimés obtenus à l'aide de particules de principe actif enrobé 25 qui présentent non seulement un délitement rapide dans la bouche en moins de 40 secondes mais également une palatabilité agréable, ainsi que des caractéristiques de dureté satisfaisantes permettant l'industrialisation de sa fabrication et qui se conservent suffisamment 30 dans des conditions normales de stockage pour permettre leur manipulation par le patient, ces comprimés permettant également une biodisponibilité optimale du principe actif.

Le comprimé conforme à l'invention est caractérisé par le fait qu'il est à base de particules de principe actif enrobé, lesdites particules présentant des caractéristiques de compression intrinsèques et d'un mélange d'excipients, la proportion de mélange d'excipients par rapport au principe actif enrobé étant de 0,4 à 6, de préférence de 1 à 4 parties en poids, le mélange d'excipients comprenant

- un agent de désagrégation
- 10 - un agent soluble diluant à propriétés liantes, constitué par un polyol de moins de 13 atomes de carbone se présentant soit sous la forme du produit directement compressible dont le diamètre moyen des particules est de 100 à 500 $\mu$ m, soit sous la forme d'une poudre dont le diamètre moyen des particules est inférieur à 100  $\mu$ m, ce polyol étant de préférence choisi dans le groupe comprenant le mannitol, le xylitol, le sorbitol et le maltitol, étant entendu que le sorbitol ne peut être utilisé seul et que, dans le cas où l'agent soluble diluant à propriétés liantes est unique, il est utilisé sous la forme du produit directement compressible alors que, dans le cas où il y a au moins deux agents solubles diluants à propriétés liantes, l'un est présent sous la forme directement compressible et l'autre sous la forme poudre, le polyol pouvant alors être le même, les proportions de polyol directement compressible et de polyol poudre étant de 99/1 à 20/80, de préférence de 80/20 à 20/80,
- 20 - un lubrifiant,
- 25 - un agent perméabilisant, et
- 30 - avantageusement des édulcorants, des arômes et des colorants,

la proportion d'agent de désagrégation et d'agent soluble par rapport à la masse du comprimé étant de 1 à 15%, de préférence de 2 à 7% en poids pour le premier et de 30 à 90%, de préférence de 40 à 70% en poids pour 5 le second.

L'agent soluble diluant à propriétés liantes est constitué par un polyol de moins de 13 atomes de carbone se présentant soit sous la forme du produit directement compressible dont le diamètre moyen des 10 particules est compris entre 100 et 500 micromètres, soit sous la forme d'une poudre dont le diamètre moyen des particules est inférieur à 100 micromètres, ce polyol étant de préférence choisi dans le groupe comprenant le mannitol, le xylitol, le sorbitol et le 15 maltitol, le sorbitol ne pouvant être utilisé seul.

Lorsque l'agent soluble diluant à propriétés liantes est unique, donc différent du sorbitol, il est utilisé sous la forme du produit directement compressible.

20 Lorsqu'on a recours à au moins deux agents solubles diluants à propriétés liantes, l'un est présent sous la forme du produit directement compressible et l'autre, qui peut être constitué par le même polyol, sous la forme d'une poudre dont le 25 diamètre moyen des particules constitutives est inférieur à 100 micromètres, les proportions de polyol directement compressible et de polyol poudre étant de 99/1 à 20/80, de préférence de 80/20 à 20/80.

30 L'agent de désagrégation est choisi dans le groupe comprenant notamment la carboxyméthylcellulose sodique réticulée désignée dans le métier par le terme croscarmellose, la crospovidone et leur mélange. Grâce au choix et à la proportion de cet agent de désagrégation, le comprimé conserve une dureté

acceptable pour des conditions de manipulation normales des comprimés lorsqu'ils sont conservés en conditionnement étanche jusqu'à des températures d'au moins 30°C.

5 Les proportions respectives d'agent de désagrégation et d'agent soluble retenues pour la constitution de l'excipient sont, par rapport à la masse du comprimé, de 1 à 15% en poids pour le premier et de 30 à 90% en poids pour le second.

10 Le lubrifiant préférentiellement utilisé dans ce mélange d'excipients est choisi dans le groupe comprenant le stéarate de magnésium, le stéaryl fumarate de sodium, l'acide stéarique, le polyoxyéthylène glycol micronisé (Macrogol 6000 micronisé), et leurs mélanges  
15 Il peut être utilisé dans une proportion de 0,05 à 2% par rapport à la masse totale du comprimé.

20 Comme agent perméabilisant on utilise un composé choisi dans le groupe comprenant notamment des silices ayant une grande affinité pour les solvants aqueux, telles que la silice précipitée plus connue sous le nom de marque Syloid®, les maltodextrines, les  $\beta$ -cyclodextrines et leurs mélanges.

25 L'agent perméabilisant permet la création d'un réseau hydrophile qui facilite la pénétration de la salive et contribue ainsi à une meilleure désagrégation du comprimé.

30 Selon un mode de réalisation tout à fait avantageux des comprimés conformes à l'invention, l'agent perméabilisant est la silice précipitée plus connue sous le nom de marque Syloid® FP244. En effet, non seulement cette silice contribue à une meilleure désagrégation des comprimés mais en outre, de par ses propriétés d'agent d'écoulement, elle favorise les

réarrangements particulaires au cours de la compression et elle permet de réduire , d'une part, la quantité de lubrifiant hydrophobe nécessaire pour assurer la fabrication dans des conditions optimales et, d'autre 5 part, de réduire l'intensité de la force de compression pour obtenir un comprimé manipulable dans des conditions industrielles.

La proportion d'agent perméabilisant par rapport à la masse du comprimé est comprise entre 0,5 et 5% en 10 poids.

On fait comporter également au mélange d'excipients entrant dans la composition des comprimés selon l'invention un édulcorant, et éventuellement un arôme et un colorant.

15 L'édulcorant peut être choisi dans le groupe comprenant notamment l'aspartam, l'acesulfame de potassium, le saccharinate de sodium, la néohespéridine dihydrochalcone, et leurs mélanges.

Les arômes et colorants sont ceux utilisés 20 habituellement en pharmacie pour la préparation de comprimés.

Les comprimés conformes à l'invention présentent, par rapport aux comprimés du genre en question qui existent déjà, une amélioration, de la 25 palatabilité et en particulier du goût et de la texture et peuvent permettre de réduire le ratio masse du comprimé/dose de principe actif.

Ils présentent une dureté satisfaisante permettant leur manipulation dans des conditions 30 opératoires standards sans précautions opératoires particulières. A titre indicatif, on signale que des duretés répondant à ces conditions sont généralement comprises entre 20 et 70 Newtons.

Les comprimés conformes à l'invention peuvent être préparés de la façon suivante ou par tout autre procédé approprié. On ajoute des particules de principe actif enrobé présentant des caractéristique intrinsèques de compression à un mélange d'excipients comportant un agent de désagrégation, un agent soluble diluant à propriétés liantes, et un agent perméabilisant, et avantageusement un lubrifiant, des édulcorants, des arômes et des colorants, dans les proportions indiquées ci-dessus. Le mélange ainsi obtenu est soumis à une homogénéisation dans un mélangeur à sec. Le mélange est ensuite soumis à une force de compression qui confère au comprimé résultant une dureté satisfaisante permettant l'industrialisation de sa fabrication et sa manipulation dans des conditions normales sans précautions opératoires particulières; à titre indicatif, on signale que des duretés répondant à ces conditions sont généralement comprises entre 20 et 70 Newtons.

20

EXEMPLES**EXEMPLE 1.****Comprimé d'ibuprofène dosé à 200 mg**

25

Le tableau I donne la formule unitaire et la formule centésimale de ce comprimé.

30

Tableau I

Constituants	Formule unitaire	Formule centésimale
Granulé enrobé d'ibuprofène	261,70	37,24
Mannitol granulé	186,65	26,71
Mannitol pulvérulent	186,65	26,76
Croscarmellose	21,00	3,00
Silice précipitée	7,00	1,00
Aspartam	9,60	1,37
Acésulfame de potassium	6,40	0,91
Arôme citron	16,00	2,29
Arôme menthe	2,00	0,29
Stéarate de magnésium	3,00	0,43
	700,00 mg	100,00

Ce comprimé est préparé comme indiqué ci-après.

On calibre les excipients identifiés dans le 5 tableau I sur une grille de 1000µm d'ouverture de mailles.

On pèse les différents constituants dans des récipients séparés de contenance adaptée.

On introduit dans un mélangeur par retournement 10 des particules enrobées d'ibuprofène (dont la formule est donnée dans le Tableau II ci-après), le mannitol granulé, le mannitol pulvérulent, la croscarmellose, l'aspartam, l'acésulfame de potassium, la silice précipitée et les arômes.

15 On prépare un mélange homogène.

On arrête le mélangeur et on ajoute le stéarate de magnésium et on poursuit l'opération de mélange pendant 1 à 5 min suivant la masse du mélange.

20 On comprime le mélange obtenu sur une machine rotative afin d'obtenir des comprimés ayant le caractéristiques suivantes :

- masse moyenne comprise entre 665mg et 735mg;

- résistance à la rupture comprise entre 20 et 50 N ;
- temps de désagrégation moyen en bouche inférieur à 40 secondes.

5 Ce temps de désagrégation correspond à la durée qui sépare, d'une part, le moment de la mise en place du comprimé dans la bouche au contact de la salive et, d'autre part, le moment de la déglutition de la suspension résultant de la désagrégation du comprimé au 10 contact de la salive.

Tableau II  
**Formule du granulé enrobé d'ibuprofène**

Ibuprofène	200,00
Ethylcellulose	40,00
Silice précipitée	13,70
Hydroxypropylméthylcellulose	8,00
	261,70 mg

15 **EXEMPLE 2: Comprimé d'aspirine dosé à 500mg**

Le tableau III donne la formule unitaire et la formule centésimale de ce comprimé.

Tableau III

Constituants	Formule unitaire	Formule centésimale
Granulé enrobé d'aspirine	564,00	40,26
Mannitol granulé	333,00	23,77
Mannitol pulvérulent	333,00	23,77
Crospovidone	120,00	8,57
Silice précipitée	14,00	1,00
Aspartam	14,40	1,03
Acésulfame de potassium	9,60	0,69
Arôme citron	5,00	0,36
Stéarylumate de sodium	7,00	0,50
	1400,00mg	99,928622

Les comprimés sont préparés de la même façon que dans l'exemple 1, à l'aide de granulés enrobés ayant la formule donnée dans le tableau IV ci-après.

5

**Tableau IV**  
**Formule du granulé enrobé d'aspirine**

Aspirine	500,0
Ethylcellulose	50,0
Hydroxypropylméthylcellulose	10,0
Silice colloïdale	4,0
	564,0 mg

10 **EXAMPLE 3 : Comprimé de paracétamol dosé à 500mg**

Le tableau V donne la formule unitaire et la formule centésimale de ce comprimé.

**Tableau V**

Constituants	Formule unitaire	Formule centésimale (%)
Granulé enrobé de paracétamol	566,50	40,44
Mannitol granulé	331,30	23,65
Mannitol pulvérulent	331,30	23,65
Crospovidone	120,00	8,57
Silice précipitée	14,00	1,00
Aspartam	19,20	1,37
Acésulfame de potassium	12,80	0,91
Arôme cassis	5,00	0,36
Stéarate de magnésium	0,90	0,06
	1401,00mg	100,00

15

Les comprimés sont préparés de la même façon que dans l'exemple 1 à l'aide de granulés enrobés ayant la formule donnée dans le tableau VI ci-après.

10

Tableau VI

## Formule du granulé enrobé de paracétamol

Paracétamol	500,0
Dispersion à 30% de poly(éthylacrylate-méthylméthacrylate)	17,0
Copolymère d'aminoalkyl-méthacrylate	33,0
Silice précipitée	16,5
	566,5 mg

5

REVENDICATIONS

1. Comprimé multiparticulaire perfectionné se désagrégant dans la bouche au contact de la salive en moins de 40 secondes, caractérisé par le fait qu'il est à base de particules de principe actif enrobé, lesdites particules présentant des caractéristiques intrinsèques de compression et d'un mélange d'excipients, la proportion de mélange d'excipients par rapport aux particules de principe actif enrobé étant de 0,4 à 6, de préférence de 1 à 4 parties en poids, le mélange d'excipients comprenant

- un agent de désagrégation
- un agent soluble diluant à propriétés liantes, constitué par un polyol de moins de 13 atomes de carbone se présentant soit sous la forme du produit directement compressible dont le diamètre moyen des particules est de 100 à 500 $\mu$ m, soit sous la forme d'une poudre dont le diamètre moyen des particules est inférieur à 100  $\mu$ m, ce polyol étant de préférence choisi dans le groupe comprenant le mannitol, le xylitol, le sorbitol et le maltitol, étant entendu que le sorbitol ne peut être utilisé seul et que, dans le cas où l'agent soluble diluant à propriétés liantes est unique, il est utilisé sous la forme du produit directement compressible alors que, dans le cas où il y a au moins deux agents solubles diluants à propriétés liantes, l'un est présent sous la forme directement compressible et l'autre sous la forme poudre, le polyol pouvant alors être le même, les proportions de polyol directement compressible et de polyol poudre étant de 99/1 à 20/80, de préférence de 80/20 à 20/80,

- un lubrifiant,
- un agent perméabilisant, et
- avantageusement des lubrifiants, des édulcorants, des arômes et des colorants,

5 la proportion d'agent de désintégration et d'agent soluble par rapport à la masse du comprimé étant de 1 à 15%, de préférence de 2 à 7% en poids pour le premier et de 30 à 90%, de préférence de 40 à 70% en poids pour le second.

10 2. Comprimé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le principe actif est choisi dans le groupe comprenant notamment l'aspirine, le paracétamol et l'ibuprofène.

15 3. Comprimé selon la revendication 1 ou la revendication 2 caractérisé par le fait que l'agent de désagrégation est choisi dans le groupe comprenant notamment la croscarmellose, la crospovidone et leur mélange.

20 4. Comprimé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que l'agent perméabilisant est choisi dans le groupe comprenant les silices présentant une grande affinité pour les solvants aqueux, telles que la silice précipitée, les maltodextrines, les  $\beta$ -cyclodextrines et leurs mélanges.

25 5. Comprimé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que l'agent perméabilisant est la silice précipitée.

30 6. Comprimé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que la proportion d'agent perméabilisant par rapport à la masse du comprimé est de 0,1 à 10%, et de préférence de 0,5 à 5%.

7. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que le lubrifiant est choisi dans le groupe comprenant

notamment le stéarate de magnésium, le stéaryl fumarate de sodium, l'acide stéarique, le polyoxyéthylène glycol micronisé, et leurs mélanges.

8. Comprimé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que l'édulcorant est choisi dans le groupe comprenant notamment l'aspartam, l'acesulfame de potassium, le saccharinate de sodium, la néohespéridine dihydrochalcone, et leurs mélanges.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 99/02681

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K9/00 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category <sup>o</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 320 848 A (R.P.GEYER ET AL.) 14 June 1994 (1994-06-14) claims column 4, line 45 -column 5, line 68 column 6, line 44 -column 7, line 10 examples 1,3-5,9,10 ---- EP 0 745 382 A (YAMANOUCHI) 4 December 1996 (1996-12-04) claims page 5, line 20 - line 28 page 5, line 45 -page 6, line 3 page 6, line 18 page 7, line 40 -page 8, line 7 page 8, line 11 - line 13 page 9, line 51 -page 10, line 11 examples 10-12,16,17 ---- -/-	1-8
Y		1-8

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

<sup>o</sup> Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

9 February 2000

15/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarpioni, U

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter	nal Application No
PCT/FR 99/02681	

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 215 755 A (E.J. ROCHE ET AL.) 1 June 1993 (1993-06-01) cited in the application claims column 3, line 65 -column 4, line 5 column 8, line 40 -column 9, line 50 column 10, line 49 -column 11, line 7 ---	1-8
Y	WO 91 15194 A (UPJOHN) 17 October 1991 (1991-10-17) claims page 5, line 16 - line 31 ---	1-8
Y	US 5 084 278 A (A.M. MEHTA) 28 January 1992 (1992-01-28) claims column 8, line 3 - line 14 examples 2,4 ---	1-8
Y	WO 93 01805 A (PROGRAPHARM) 4 February 1993 (1993-02-04) claims page 6, line 8 - line 35 examples 1,3,4 ---	1-8
Y	US 5 814 332 A (S.R. GHANTA ET AL.) 29 September 1998 (1998-09-29) claims 1,3 example 2 ---	1-8
Y	WO 89 02266 A (MALLINCKRODT) 23 March 1989 (1989-03-23) claims page 5, line 31 - line 38 page 6, line 23 - line 32 -----	1-8

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte ~~onal~~ Application No

PCT/FR 99/02681

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5320848	A 14-06-1994	US 5380535	A	10-01-1995
		AU 653423	B	29-09-1994
		AU 2146792	A	08-01-1993
		CA 2103443	A,C	29-11-1992
		EP 0587744	A	23-03-1994
		JP 2948317	B	13-09-1999
		JP 6511478	T	22-12-1994
		WO 9221328	A	10-12-1992
EP 745382	A 04-12-1996	AU 699715	B	10-12-1998
		AU 1467195	A	15-08-1995
		FI 963022	A	31-07-1996
		NO 963180	A	30-09-1996
		NZ 278678	A	25-03-1998
		CA 2179382	A	03-08-1995
		CN 1139878	A	08-01-1997
		HU 74908	A	28-03-1997
		WO 9520380	A	03-08-1995
		PL 315552	A	12-11-1996
		US 5576014	A	19-11-1996
		ZA 9500702	A	12-12-1995
US 5215755	A 01-06-1993	CA 2063141	A,C	18-10-1992
		US 5320855	A	14-06-1994
		AT 129406	T	15-11-1995
		AU 646399	B	24-02-1994
		AU 6018190	A	07-02-1991
		CA 2022640	A,C	05-02-1991
		DE 69023183	D	30-11-1995
		DE 69023183	T	18-04-1996
		EP 0411952	A	06-02-1991
		ES 2081349	T	01-03-1996
		GR 90100587	A,B	30-12-1991
		IE 69042	B	07-08-1996
		NZ 234587	A	26-11-1991
		PT 94898	A,B	18-04-1991
		ZA 9006143	A	29-04-1992
WO 9115194	A 17-10-1991	AT 121619	T	15-05-1995
		AU 639988	B	12-08-1993
		AU 7256091	A	30-10-1991
		CA 2076983	A	12-10-1991
		DE 69109282	D	01-06-1995
		DE 69109282	T	28-09-1995
		DK 524180	T	04-09-1995
		EP 0524180	A	27-01-1993
		ES 2071986	T	01-07-1995
		FI 924589	A	09-10-1992
		HU 64220	A	28-12-1993
		HU 211247	B	28-11-1995
		NO 300758	B	21-07-1997
		US 5552152	A	03-09-1996
US 5084278	A 28-01-1992	NONE		
WO 9301805	A 04-02-1993	FR 2679451	A	29-01-1993
		AT 148339	T	15-02-1997
		AU 666666	B	22-02-1996

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02681

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9301805	A	AU 2417192 A CA 2092074 A,C DE 69217191 D DE 69217191 T DK 548356 T EP 0548356 A ES 2099275 T GR 3023281 T HK 1007414 A JP 2820319 B JP 6502194 T US 5464632 A	23-02-1993 23-01-1993 13-03-1997 28-08-1997 11-08-1997 30-06-1993 16-05-1997 30-07-1997 09-04-1999 05-11-1998 10-03-1994 07-11-1995
US 5814332	A 29-09-1998	US 5653993 A AU 7559594 A BR 9407246 A EP 0818992 A WO 9505166 A ZA 9405944 A	05-08-1997 14-03-1995 24-09-1996 21-01-1998 23-02-1997 08-02-1996
WO 8902266	A 23-03-1989	US 4837031 A AT 84705 T AU 2385188 A CA 1309351 A DE 3877764 A EP 0377658 A	06-06-1989 15-02-1993 17-04-1989 27-10-1992 04-03-1993 18-07-1990

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: Internationale No

PCT/FR 99/02681

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K9/00 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 5 320 848 A (R.P.GEYER ET AL.) 14 juin 1994 (1994-06-14) revendications colonne 4, ligne 45 -colonne 5, ligne 68 colonne 6, ligne 44 -colonne 7, ligne 10 exemples 1,3-5,9,10 ---	1-8
Y	EP 0 745 382 A (YAMANOUCHI) 4 décembre 1996 (1996-12-04) revendications page 5, ligne 20 - ligne 28 page 5, ligne 45 -page 6, ligne 3 page 6, ligne 18 page 7, ligne 40 -page 8, ligne 7 page 8, ligne 11 - ligne 13 page 9, ligne 51 -page 10, ligne 11 exemples 10-12,16,17 --- -/-	1-8

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### ° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 février 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/02/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarpone, U

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. internationale No  
PCT/FR 99/02681

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 5 215 755 A (E.J.ROCHE ET AL.) 1 juin 1993 (1993-06-01) cité dans la demande revendications colonne 3, ligne 65 -colonne 4, ligne 5 colonne 8, ligne 40 -colonne 9, ligne 50 colonne 10, ligne 49 -colonne 11, ligne 7 ---	1-8
Y	WO 91 15194 A (UPJOHN) 17 octobre 1991 (1991-10-17) revendications page 5, ligne 16 - ligne 31 ---	1-8
Y	US 5 084 278 A (A.M.MEHTA) 28 janvier 1992 (1992-01-28) revendications colonne 8, ligne 3 - ligne 14 exemples 2,4 ---	1-8
Y	WO 93 01805 A (PROGRAPHARM) 4 février 1993 (1993-02-04) revendications page 6, ligne 8 - ligne 35 exemples 1,3,4 ---	1-8
Y	US 5 814 332 A (S.R.GHANTA ET AL.) 29 septembre 1998 (1998-09-29) revendications 1,3 exemple 2 ---	1-8
Y	WO 89 02266 A (MALLINCKRODT) 23 mars 1989 (1989-03-23) revendications page 5, ligne 31 - ligne 38 page 6, ligne 23 - ligne 32 -----	1-8

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Ref: Internationale No

PCT/FR 99/02681

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
US 5320848	A 14-06-1994	US 5380535	A	10-01-1995	
		AU 653423	B	29-09-1994	
		AU 2146792	A	08-01-1993	
		CA 2103443	A, C	29-11-1992	
		EP 0587744	A	23-03-1994	
		JP 2948317	B	13-09-1999	
		JP 6511478	T	22-12-1994	
		WO 9221328	A	10-12-1992	
EP 745382	A 04-12-1996	AU 699715	B	10-12-1998	
		AU 1467195	A	15-08-1995	
		FI 963022	A	31-07-1996	
		NO 963180	A	30-09-1996	
		NZ 278678	A	25-03-1998	
		CA 2179382	A	03-08-1995	
		CN 1139878	A	08-01-1997	
		HU 74908	A	28-03-1997	
		WO 9520380	A	03-08-1995	
		PL 315552	A	12-11-1996	
		US 5576014	A	19-11-1996	
		ZA 9500702	A	12-12-1995	
US 5215755	A 01-06-1993	CA 2063141	A, C	18-10-1992	
		US 5320855	A	14-06-1994	
		AT 129406	T	15-11-1995	
		AU 646399	B	24-02-1994	
		AU 6018190	A	07-02-1991	
		CA 2022640	A, C	05-02-1991	
		DE 69023183	D	30-11-1995	
		DE 69023183	T	18-04-1996	
		EP 0411952	A	06-02-1991	
		ES 2081349	T	01-03-1996	
		GR 90100587	A, B	30-12-1991	
		IE 69042	B	07-08-1996	
		NZ 234587	A	26-11-1991	
		PT 94898	A, B	18-04-1991	
		ZA 9006143	A	29-04-1992	
WO 9115194	A 17-10-1991	AT 121619	T	15-05-1995	
		AU 639988	B	12-08-1993	
		AU 7256091	A	30-10-1991	
		CA 2076983	A	12-10-1991	
		DE 69109282	D	01-06-1995	
		DE 69109282	T	28-09-1995	
		DK 524180	T	04-09-1995	
		EP 0524180	A	27-01-1993	
		ES 2071986	T	01-07-1995	
		FI 924589	A	09-10-1992	
		HU 64220	A	28-12-1993	
		HU 211247	B	28-11-1995	
		NO 300758	B	21-07-1997	
		US 5552152	A	03-09-1996	
US 5084278	A 28-01-1992	AUCUN			
WO 9301805	A 04-02-1993	FR 2679451	A	29-01-1993	
		AT 148339	T	15-02-1997	
		AU 666666	B	22-02-1996	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem : Internationale No

PCT/FR 99/02681

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9301805 A		AU 2417192 A CA 2092074 A,C DE 69217191 D DE 69217191 T DK 548356 T EP 0548356 A ES 2099275 T GR 3023281 T HK 1007414 A JP 2820319 B JP 6502194 T US 5464632 A	23-02-1993 23-01-1993 13-03-1997 28-08-1997 11-08-1997 30-06-1993 16-05-1997 30-07-1997 09-04-1999 05-11-1998 10-03-1994 07-11-1995
US 5814332 A	29-09-1998	US 5653993 A AU 7559594 A BR 9407246 A EP 0818992 A WO 9505166 A ZA 9405944 A	05-08-1997 14-03-1995 24-09-1996 21-01-1998 23-02-1997 08-02-1996
WO 8902266 A	23-03-1989	US 4837031 A AT 84705 T AU 2385188 A CA 1309351 A DE 3877764 A EP 0377658 A	06-06-1989 15-02-1993 17-04-1989 27-10-1992 04-03-1993 18-07-1990

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

09/43094b  
Translation  
SOLO

9

Applicant's or agent's file reference BCT990064 CT/EBR/SDV	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR99/02681	International filing date (day/month/year) 03 November 1999 (03.11.99)	Priority date (day/month/year) 06 November 1998 (06.11.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/00		
Applicant LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES ETHYPHARM SA		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I  Basis of the report
- II  Priority
- III  Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV  Lack of unity of invention
- V  Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI  Certain documents cited
- VII  Certain defects in the international application
- VIII  Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13 May 2000 (13.05.00)	Date of completion of this report 06 October 2000 (06.10.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (0.00TC)**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/FR99/02681

**I. Basis of the report**

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

 the international application as originally filed. the description, pages 1-10, as originally filed,

pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

 the claims, Nos. 1-8, as originally filed,

Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,

Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,

Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,

Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

 the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,

sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,

sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,

sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

 the description, pages \_\_\_\_\_ the claims, Nos. \_\_\_\_\_ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

*THIS PAGE BLANK (USPTO)*

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/FR 99/02681

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

## 1. The following documents are referred to:

D1: US-A-5 320 848  
 D2: EP-A-0 745 382  
 D3: US-A-5 215 755  
 D4: WO 91 15194 A  
 D5: US-A-5 084 278  
 D6: WO 93 01805 A  
 D7: US-A-5 814 332  
 D8: WO 89 02266 A

## 2. The subject matter of Claim 1 is a multiparticulate tablet

- disintegrates in the mouth in less than 40 s
- based on particles of a coated active principle
- containing an excipient mixture with:
- 1-15 weight/weight percent of a disintegrating agent
- 30 - 90 weight/weight percent of a soluble diluent agent consisting of a polyol having less than 13 carbon atoms in forms such as claimed in lines 17-33 of Claim 1
- a lubricant
- a permeabilizing agent

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

- The proportion of excipient mixture to particles of active principle is from 0,4 to 6 parts by weight.

Claims 2-8 depend on Claim 1.

- 2.1 D1 discloses rapidly disintegrating chewable tablets containing ingredients in the proportions as per Claim 1, except for the permeabilizing agent. The disintegration time is not indicated (Claims 1 and 2, Examples; column 5, line 29 - column 7, line 17).
- 2.2 D2 discloses a rapidly disintegrating tablet which can contain particles of a coated active principle. The disintegration time is between 1 and 40s. The tablet as per Claim 1 is not disclosed (page 7, lines 55-59; page 9, line 29 - page 10, line 11; Examples 10 and 11, Claims 14 and 17).
- 2.3 D3 discloses rapidly disintegrating chewable tablets containing the excipients of Claim 1, except for the permeabilizing agent. The other excipients are not present in the required proportions (column 6, lines 43-59; column 8, line 41 - column 11, line 7; Claims 10 and 11).
- 2.4 D4 discloses chewable tablets of coated Ibuprofen particles. The tablet of the example has a dissolving time of 2 minutes (page 5; see also Claim 1).
- 2.5 D5 discloses chewable compositions containing particles of a coated active principle and some excipients of the present application (column 8, lines 3-23; examples; Claim 1). The disintegration time is not indicated.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

2.6 D6 discloses tablets which disintegrate rapidly (less than 60 s). They contain all the compounds of Claim 1, not in the proportions indicated (Example 1, page 7; Claims 1 and 3).

2.7 D7 discloses compositions containing all the compounds of Claim 1, but not in the proportions indicated (Example 2; Claim 1). The disintegration time is not indicated.

2.8 D6 discloses tablets which disintegrate rapidly (<10 min). The polyol and the particles of coated active principle of Claim 1 are not disclosed (Claim 1, examples).

3. In view of the analysis of the prior art (see point 2), the subject matter of Claims 1-89 meets the requirements of PCT Article 33(2).

4. There is no indication in the prior art that the composition of Claims 1-8 should be provided in order to obtain a tablet with rapid disintegration and a pleasant taste in the mouth (PCT Article 33(3)).

5. The subject matter of Claims 1-8 meets the requirements of PCT Article 33(4).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/FR 99/02681

**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. Contrary to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not indicate the relevant prior art disclosed in document D2 and does not cite that document.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

WTC

### RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>BCT990064/EBR</b>	<b>POUR SUITE</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après <b>A DONNER</b>	
Demande internationale n° <b>PCT/FR 99/ 02681</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année) <b>03/11/1999</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>06/11/1998</b>
Déposant <b>LABORATOIRES PROGRAPHARM et al.</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuillets.

Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

#### 1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2.  Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3.  Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

#### 4. En ce qui concerne le titre,

le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

#### 5. En ce qui concerne l'abréviation,

le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

#### 6. La figure des dessins à publier avec l'abréviation est la Figure n°

suggérée par le déposant.

parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

\_\_\_\_\_  
Aucune des figures n'est à publier.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 10 OCT 2000

WIPO

PCT

## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire BCT990064 CT/EBR/SDV	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR99/02681	Date du dépôt international (jour/mois/année) 03/11/1999	Date de priorité (jour/mois/année) 06/11/1998
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K9/00		
Déposant LABORATOIRES PROGRAPHARM et al.		

<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent feuilles.</p>
<p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priorité</li> <li>III <input type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention</li> <li>V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale</li> <li>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale</li> </ul>

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 13/05/2000	Date d'achèvement du présent rapport 06.10.2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international: Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Krajewski, D N° de téléphone +49 89 2399 8472



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR99/02681

## I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

**Description, pages:**

1-10 version initiale

## Revendications, N°:

1-8 version initiale

## 2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- de la description, pages :
- des revendications, n°s :
- des dessins, feuilles :

3.  Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

#### 4. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

## 1. Déclaration

Possibilité d'application industrielle Oui : Revendications 1 - 8  
Non : Revendications

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/02681

2. Citations et explications

**voir feuille séparée**

**VIII. Observations relatives à la demande internationale**

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :

**voir feuille séparée**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**AD V.:**

1. Il est fait référence aux documents suivants:

D1: US-A-5 320 848

D2: EP-A-0 745 382

D3: US-A-5 215 755

D4: WO 91 15194 A

D5: US-A-5 084 278

D6: WO 93 01805 A

D7: US-A-5 814 332

D8: WO 89 02266 A

2. L'objet de la revendication 1 est un comprimé multiparticulaire

- se désagrégant dans la bouche en moins de 40 s

- à base de particules de principe actif enrobé

- contenant un mélange d'excipients contenant

- un agent de désagrégation 1- 15% (w/w)

- un agent soluble diluant 30 - 90% (w/w) constitué par un polyol de moins de 13 atomes de carbone dans des formes telles que revendiquées dans les lignes 17 - 33 de la revendication 1

- un lubrifiant

- un agent perméabilisant

- La proportion de mélange d'excipients par rapport aux particules de principe actif étant de 0,4 à 6 parties en poids

Les revendications 2 - 8 dépendent de la revendication 1.

- 2.1 D1 révèle des comprimés à mâcher à désagrégation rapide contenant les ingrédients dans les proportions selon la revendication 1 sauf l'agent perméabilisant. Le temps de désagrégation n'est pas indiqué (rev. 1, 2, exemples; col. 5, l. 29 - col. 7, l. 17).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

2.2 D2 révèle une tablette à désagrégation rapide qui peut contenir des particules de principe actif enrobé. Le temps de désagrégation est entre 1 et 40 s. Le comprimé selon la revendication 1 n'est pas révélé (p. 7, l. 55 - 59; p. 9, l. 29 - p. 10, l. 11; ex. 10, 11, revend. 14, 17).

2.3 D3 révèle des comprimés à mâcher à désagrégation rapide contenant les excipients de la revendication 1 sauf l'agent perméabilisant. Les autres excipients ne sont pas présents dans les proportions requises (col. 6, l. 43 - l. 59; col. 8, l. 41 - col. 11, l. 7; rev. 10, 11).

2.4 D4 révèle des comprimés à mâcher de particules d'Ibuprofène enrobés. Le comprimé de l'exemple a un temps de dissolution de 2 min (p. 5; voir aussi revend. 1).

2.5 D5 révèle des compositions à mâcher contenant des particules de principe actif enrobés et quelques excipients de la présente demande (col. 8, l. 3 - 23; exemples; revend. 1). Le temps de désagrégation n'est pas indiqué.

2.6 D6 révèle des comprimés à désagrégation rapide (moins de 60 s) contenant tous les composés de la revendication 1 qui ne sont pas présents dans les proportions indiquées (exemple 1, p. 7; rev. 1, 3).

2.7 D7 révèle des compositions contenant tous les composés de la revendication 1 mais pas dans les proportions indiquées (exemple 2; rev. 1). Le temps de désagrégation n'est pas indiqué.

2.8 D6 révèle des comprimés à désagrégation rapide (< 10 min). Le polyol et les particules de principe actif enrobé de la revendication 1 ne sont pas révélés (rev. 1, exemples).

3. En vue de l'analyse de l'état de la technique (voir point 2), l'objet des revendications 1 -8 remplit les conditions énoncées à article 33(2) PCT.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

4. Il n'y a aucune indication dans l'état de la technique de fournir la composition des revendications 1 - 8 afin d'obtenir un comprimé à délitement rapide et une palatabilité agréable (article 33(3) PCT).
5. L'objet des revendications 1 - 8 remplit les conditions énoncées à l'Article 33(4) PCT.

**Ad VIII.:**

1. Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans le document D2 et ne cite pas ce document.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02681

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5320848	A 14-06-1994	US 5380535 A AU 653423 B AU 2146792 A CA 2103443 A, C EP 0587744 A JP 2948317 B JP 6511478 T WO 9221328 A		10-01-1995 29-09-1994 08-01-1993 29-11-1992 23-03-1994 13-09-1999 22-12-1994 10-12-1992
EP 745382	A 04-12-1996	AU 699715 B AU 1467195 A FI 963022 A NO 963180 A NZ 278678 A CA 2179382 A CN 1139878 A HU 74908 A WO 9520380 A PL 315552 A US 5576014 A ZA 9500702 A		10-12-1998 15-08-1995 31-07-1996 30-09-1996 25-03-1998 03-08-1995 08-01-1997 28-03-1997 03-08-1995 12-11-1996 19-11-1996 12-12-1995
US 5215755	A 01-06-1993	CA 2063141 A, C US 5320855 A AT 129406 T AU 646399 B AU 6018190 A CA 2022640 A, C DE 69023183 D DE 69023183 T EP 0411952 A ES 2081349 T GR 90100587 A, B IE 69042 B NZ 234587 A PT 94898 A, B ZA 9006143 A		18-10-1992 14-06-1994 15-11-1995 24-02-1994 07-02-1991 05-02-1991 30-11-1995 18-04-1996 06-02-1991 01-03-1996 30-12-1991 07-08-1996 26-11-1991 18-04-1991 29-04-1992
WO 9115194	A 17-10-1991	AT 121619 T AU 639988 B AU 7256091 A CA 2076983 A DE 69109282 D DE 69109282 T DK 524180 T EP 0524180 A ES 2071986 T FI 924589 A HU 64220 A HU 211247 B NO 300758 B US 5552152 A		15-05-1995 12-08-1993 30-10-1991 12-10-1991 01-06-1995 28-09-1995 04-09-1995 27-01-1993 01-07-1995 09-10-1992 28-12-1993 28-11-1995 21-07-1997 03-09-1996
US 5084278	A 28-01-1992	NONE		
WO 9301805	A 04-02-1993	FR 2679451 A AT 148339 T AU 666666 B		29-01-1993 15-02-1997 22-02-1996

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02681

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9301805 A		AU 2417192 A CA 2092074 A, C DE 69217191 D DE 69217191 T DK 548356 T EP 0548356 A ES 2099275 T GR 3023281 T HK 1007414 A JP 2820319 B JP 6502194 T US 5464632 A	23-02-1993 23-01-1993 13-03-1997 28-08-1997 11-08-1997 30-06-1993 16-05-1997 30-07-1997 09-04-1999 05-11-1998 10-03-1994 07-11-1995
US 5814332 A	29-09-1998	US 5653993 A AU 7559594 A BR 9407246 A EP 0818992 A WO 9505166 A ZA 9405944 A	05-08-1997 14-03-1995 24-09-1996 21-01-1998 23-02-1997 08-02-1996
WO 8902266 A	23-03-1989	US 4837031 A AT 84705 T AU 2385188 A CA 1309351 A DE 3877764 A EP 0377658 A	06-06-1989 15-02-1993 17-04-1989 27-10-1992 04-03-1993 18-07-1990

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale N°

PCT/FR 99/02681

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K9/00 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisée)

## C. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 5 320 848 A (R.P.GEYER ET AL.) 14 juin 1994 (1994-06-14) revendications colonne 4, ligne 45 -colonne 5, ligne 68 colonne 6, ligne 44 -colonne 7, ligne 10 exemples 1,3-5,9,10	1-8
Y	EP 0 745 382 A (YAMANOUCHI) 4 décembre 1996 (1996-12-04) revendications page 5, ligne 20 - ligne 28 page 5, ligne 45 -page 6, ligne 3 page 6, ligne 18 page 7, ligne 40 -page 8, ligne 7 page 8, ligne 11 - ligne 13 page 9, ligne 51 -page 10, ligne 11 exemples 10-12,16,17	1-8

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant lever un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 février 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/02/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarpone, U

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 99/02681

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 5 215 755 A (E.J. ROCHE ET AL.) 1 juin 1993 (1993-06-01) cité dans la demande revendications colonne 3, ligne 65 -colonne 4, ligne 5 colonne 8, ligne 40 -colonne 9, ligne 50 colonne 10, ligne 49 -colonne 11, ligne 7	1-8
Y	WO 91 15194 A (UPJOHN) 17 octobre 1991 (1991-10-17) revendications page 5, ligne 16 - ligne 31	1-8
Y	US 5 084 278 A (A.M. MEHTA) 28 janvier 1992 (1992-01-28) revendications colonne 8, ligne 3 - ligne 14 exemples 2,4	1-8
Y	WO 93 01805 A (PROGRAPHARM) 4 février 1993 (1993-02-04) revendications page 6, ligne 8 - ligne 35 exemples 1,3,4	1-8
Y	US 5 814 332 A (S.R. GHANTA ET AL.) 29 septembre 1998 (1998-09-29) revendications 1,3 exemple 2	1-8
Y	WO 89 02266 A (MALLINCKRODT) 23 mars 1989 (1989-03-23) revendications page 5, ligne 31 - ligne 38 page 6, ligne 23 - ligne 32	1-8

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)